

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-539809

(P2002-539809A)

(43) 公表日 平成14年11月26日 (2002. 11. 26)

(51) IntCl. ⁷	識別記号	F I	テラート (参考)
A 2 3 L 1/308		A 2 3 L 1/308	2 B 1 5 0
A 2 3 K 1/16	3 0 3	A 2 3 K 1/16	3 0 3 D 4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/05		A 6 1 K 31/715	4 B 0 4 1
A 6 1 K 31/715		A 6 1 P 1/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/00		1/12	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-607492(P2000-607492)
(86) (22) 出願日 平成12年3月21日 (2000. 3. 21)
(85) 翻訳文提出日 平成13年9月26日 (2001. 9. 26)
(86) 国際出願番号 P C T / N L 0 0 / 0 0 1 8 7
(87) 国際公開番号 W O 0 0 / 5 7 7 2 7
(87) 国際公開日 平成12年10月5日 (2000. 10. 5)
(31) 優先権主張番号 1 0 1 1 6 8 0
(32) 優先日 平成11年3月26日 (1999. 3. 26)
(33) 優先権主張国 オランダ (NL)

(71) 出願人 エヌ・ヴィ・ヌートリシア
オランダ国 NL-2700、エムエイ ソエ
テルメール、ピー・オー・ボックス 1
(72) 発明者 ビュルスマ、ピーター ブランドット
オランダ NL-1043 TS アムステル
ダム、エリザベス ヴォルフシュトラート
65e
(72) 発明者 グロート、ジャコース アルフォンス
オランダ NL-1851 KN ハイロー、
ハーレンヴェーク 153
(74) 代理人 弁理士 岡田 英彦 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 若干負に帯電された不可消化性多糖類を含有する栄養調合物及び密着結合を通じての移動を低減するためのその使用

(57) 【要約】

栄養調合物に不可消化性多糖類を含有させることによって、腸の密着結合を通じてのアレルゲン等の移動を低減する。

【解決手段】 8 kDから40,000 kDの分子量を有する若干負に帯電された不可消化性多糖類を含有する栄養調合物であって、その調合物の多糖類に起因する粘性の上昇が20 mPa.s未満であるような栄養調合物に関する。この発明は、また、腸壁を通じての高分子量物質、アレルゲン及び微生物の吸収を低減するため、特に、腸の密着結合を通じての高分子量物質、アレルゲン及び微生物の移動を低減するための使用に関する。この栄養調合物は、アレルギー、アレルギー反応、敗血症及び炎症プロセス、たとえば、情動的及び物理的ストレスに起因するもの、虚血、手術中又は手術後、癌患者の放射線治療及び／又は化学療法後、及び炎症性腸疾患の場合における再灌流損傷、下痢及びアレルギーなどの防止又は治療に使用することが可能である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 8 kDから40,000 kDの分子量を有する若干負に帯電された不可消化性多糖類を含有する栄養調合物であって、その調合物の多糖類に起因する粘性の上昇が20 mPa・s未満であるような栄養調合物。

【請求項 2】 多糖類は5.5から8のpHにおいて負に帯電されている基を含み、その負に帯電された基の量が3から10,000の糖単位当たり1の割合であり、好ましくは、10から10,000の糖単位当たり1の割合である請求項 1に記載の栄養調合物。

【請求項 3】 負に帯電された基がカルボキシル、硫酸塩又はリン酸塩であり、好ましくは、カルボキシル基である請求項 1又は2に記載の栄養調合物。

【請求項 4】 多糖類はデキストラン、僅かに加水分解された中性のガラクトマンナン、中性のグルコマンナン又はアラビノキシランに酸基を導入することによって得られる前記請求項のいずれか一項に記載の栄養調合物。

【請求項 5】 多糖類は20 kDから2,000 kDの分子量を有するとともに10から10,000の糖単位当たりカルボキシル基を1の割合で含有するカルボキシデキストランである前記請求項のいずれか一項に記載の栄養調合物。

【請求項 6】 多糖類は腸内におけるこれら多糖類の濃度が0.1から20 g/l、好ましくは、0.5から10 g/l、最も好ましくは、1から6 g/lとなるような量で調合物内に存在している前記請求項のいずれか一項に記載の栄養調合物。

【請求項 7】 完全食品の形態を有している前記請求項のいずれか一項に記載の栄養調合物。

【請求項 8】 補助食品の形態を有している前記請求項のいずれか一項に記載の栄養調合物。

【請求項 9】 前記請求項のいずれか一項に記載の栄養調合物の使用であって、腸壁を通じての高分子量物質、アレルゲン及び微生物の吸収を低減するための使用。

【請求項 10】 腸の密着結合を通じての高分子量物質、アレルゲン及び微生物の移動を低減するための請求項 9に記載の使用。

【請求項 11】 アレルギー、アレルギー反応、敗血症及び炎症プロセス、た

(3)

例えば、情動的及び物理的ストレスに起因するもの、虚血、手術中又は手術後、癌患者の放射線治療及び／又は化学療法後、及び炎症性腸疾患の場合における再灌流損傷、下痢及びアレルギーなどの防止又は治療のための請求項 9 又は 10 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

この発明は、ある種の不可消化性多糖類を含有する栄養調合物に関する。これらの調合物は腸壁を通じての高分子量物質、アレルゲン及び微生物の吸収を低減する。特に、この発明は、腸管上皮を通じて栄養素などの低分子量物質が移動するのを妨げることなく、腸管の密着結合（TJs）を通じてそのような物質が移動するのを低減することに関する。こうした調合物は、様々な理由による腸壁の透過性の増大、及びそれに起因する腸管内に存在する毒素、抗原及び病原性微生物の通過を防止するのに使用することができる。

【0002】

密着結合の構造及び機能は、特に、「Ann. Rev. Physiol 60, 121-160 (1989) 及びBallard T. S. 外のAnnu. Rev. Nutr., 1995, 15:35-55」に記載されている。密着結合は厳格閥門(rigid barrier)を形成することはないけれども、腸管上皮を通じての腸管から血液への拡散及びその逆の拡散における重要な役割を果たす。

【0003】

密着結合の透過性は高度に調節されていて、疾病や腸管内のある種の毒素によって攪乱される。調節は神経系、ホルモン系及び免疫系によって行われる。密着結合が開放されると、高分子量物質、アレルゲンさらには微生物を含有する物質はこの密着結合を通過する。高分子量を有する物質の移動は、ある条件下において、免疫系の感作を上昇させ、結果として、その後の暴露においてアレルギー反応を起こす。病原性微生物の移動は免疫系に実質的な作用を及ぼし、特に、少ない耐性期間において人間及び動物を罹患させる。これは、たとえば、上皮層を通過して血液中へ到達することができる微生物毒素の場合にも当てはまる。

【0004】

この発明は、8 kDから40,000 kDの分子量を有する幾分負に帯電された不可消化性多糖類を含有する栄養調合物であって、その調合物の多糖類に起因する粘性の上昇が20 mPa.s未満であるような調合物に関する。

【0005】

特に、この発明は、腸壁を通じての高分子量物質、アレルゲン及び微生物の吸収を低減するためにこれらの調合物を使用することに関する。

さらに詳しくは、この発明は、腸の密着結合を通じての高分子量物質、アレルゲン及び微生物の移動を低減するために上記調合物を使用することに関する。

【0006】

上記の多糖類のいくつかは既に開示されている。米国特許第2,813,797号及び2,834,684号にはシクナとしてカルボキシメチルデキストランを使用することが開示されている。なお、シクナとは、栄養素にある種の好ましい機能的特性を獲得させるためのものである。この増粘効果は、以下に説明されるように、この発明の場合においては好ましいものではない。

さらに、国際公開第W0 97/41899号パンフレットにおいては、酸化デキストランの肥大作用(thickening action)が創傷治療材料(wound dressing)を調製するのに使用されており、それによって、活性成分がその治療材料の下に位置する組織に対して制御された状態でゆっくりと放出されるように構成されている。

【0007】

EP 0772446には、損傷を受けた組織が回りの組織に不適切に癒着するのを防止するために、チトサンとデキストランのリン酸塩との組み合わせを使用することが開示されている。EP 0759760には、皮膚創傷の治療に対するチトサンとデキストランのリン酸塩との組み合わせの刺激作用が開示されている。

EP 0754460においては、慢性関節リウマチ、虚血性心疾患又は虚血性脳疾患、アトピー性皮膚炎、臓器移植に伴う浸潤等の炎症を伴う疾病の治療に硫酸ムコ多糖類(sulphated acid mucopolysaccharides)及びデキストラン硫酸塩を使用できることが記載されている。

【0008】

EP 0737072においては、呼吸器系の壁へのバクテリアの結合を防止するために、デキストラン硫酸塩などの硫酸塩多糖類が使用できることが記載されている。W096/30027には、ロタウィルス感染に対抗するために、カラゲナンやデキストラン硫酸塩などの硫酸塩多糖類を使用できることが開示されている。EP 0719783には、カルシウム吸収性を増大させるために、栄養素に高リン酸化不可消化性多糖

類を使用することが記載されている。

【0009】

この出願の請求項1に記載されているような、若干負に帯電された多糖類の有用な効果については、これらの文献のいずれにも記載されていない。特に、これらの多糖類が腸の密着結合に対して効果を有し、さらに、その密着結合の透過性に障害がある場合には、その密着結合を通じて高分子量物質、アレルゲン及び微生物が腸内へ移動することを低減することができるという点については記載されていない。

【0010】

有害物質や微生物の移動が著しく低減されることに加えて、この発明には優れた利点がある。それは、ブドウ糖、アミノ酸、ジペプチターゼ、微量元素などの有用な物質（栄養素）の通常の移動は実質的に維持されることである。

【0011】

この発明によれば、不可消化性多糖類とは、人間の体内における通常の条件下で人間の消化酵素によって全く又はほとんど消化すなわち変換されない多糖類と解釈される。ここで、留意されるべき点は、不可消化性多糖類の中には腸（結腸、盲腸、及び回腸の一部）内に存在する微生物によって発酵可能なものがあるということである。しかしながら、いかなる理論にも拘束されなければ、傍細胞性(paracellular)の移動に対する多糖類の効果は発酵生成物によって引き起こされるのではないことが推測される。

【0012】

多糖類の消化の程度は「Minekus, M., Ph.D Thesis, University of Utrecht, 1998, Development and validation of a dynamic model of the gastrointestinal tract, Section 2」に記載されている方法を用いて測定することができる。この発明による多糖類は50%未満の消化率であり、好ましくは、30%未満の消化率である。

【0013】

好ましくは、この発明による多糖類はカルボキシル、硫酸塩、リン酸塩などのような5.5から8のpHにおいて負に帯電されている基を含み、その負に帯電され

た基の量が3から10,000の糖単位当たり1の割合であり、好ましくは、10から10,000の糖単位当たり1の割合である。負に帯電された基がカルボキシル基であるような多糖類が最も好ましい。

これらの多糖類は合成法によって得られたものでもよいし、天然生成の多糖類でもよい。

【0014】

改変された多糖類の例は負の基が導入されたデキストラン、たとえば、カルボキシデキストラン又はカルボキシメチルデキストランである。高分子量デキストランの加水分解中又は加水分解後において、一つ又は複数のカルボキシル基が変性(derivatisation)によって分子内へ導入可能である。変性は、たとえば、キリアニーフッシャー反応を使用することによって、又はクロロ酢酸などを用いたカルボキシメチル化によって、又は分子の還元端部などに対する酸化によって行われる。中性の天然生成多糖類にもこのようにして一つ又は複数の酸基を付加することができる。好適な天然生成多糖類の例は、グルコマンナン；グアーガム(guar gum)、タラガム(tara gum)、いなご豆のガム(carob gum)、ハリエンジュ豆のガム(locust bean gum)などの（ガラクト）マンナン；カードラン；寒天；アラバン(arabans)；（アラビノ）ガラクタン、タマリンドガム(tamarind gum)、プルラン(pullulan)、及び（アラビノ）キシランである。好ましくは、これらの多糖類の短縮型すなわち加水分解生成物が使用される。改変された多糖類の混合物も使用可能である。

【0015】

アラビアガム、いくつかのカラゲナン調製物、チアガム(chia gum)、サイリウム(psyllium)、トラガカントガム、ガッチガム、オクラガム、いくつかのヘミセルロース調製物、ウェランガム(welan gum)、ラムサンガム(rhamsan gum)、ゲランガム(gellan gum)、及び高エステル化率のペクチンなどの天然生成多糖類がそれに適しているが、何らかの方法で得られる加水分解型すなわち短縮型がさらに適している。

【0016】

たとえば、アルギナート、数種のカラゲナン調製物、ゲランガム、キサンタン

ガム、カラヤガム、多くのペクチン調製物などのように、多糖類があまりにも多くの負に帯電された基をふくんでいるとき、負に帯電された基の所定のフラクションを保護することによって、たとえば、エステル化によって、適性量の負に帯電された基を得ることができる。これによって、密着結合に対する特別な相互作用が増大される。

【0017】

好ましくは、10から10,000の糖単位当たりカルボキシル基を1の割合で含む多糖類が使用される。20 kDから2,000 kDの分子量を有するとともに10から10,000の糖単位当たりカルボキシル基を1の割合で含有するカルボキシデキストランが特に好ましい。

多糖類は腸内におけるこれら多糖類の濃度が0.1から20 g/l、好ましくは、0.5から10 g/l、最も好ましくは、1から6 g/lとなるような量で調合物内に存在することが好ましい。活性物質の最小量は密着結合を通じての移動が明らかに減少することが観測されたことをもって決定される。

【0018】

多糖類は傍細胞移動が攪乱される場所に投与される必要はない。胃と冒された部位との間における腸内のどこかの部位に活性成分が存在すれば十分である。

この発明において使用される多糖類の中には増粘作用を有するものがある。粘性の増大は栄養成分の吸収を妨害する可能性がある。調製物は通常の細胞間移動が阻害されないような組成を有している必要がある。

【0019】

特に、この発明による栄養調合物は100 mPa.s未満、好ましくは、40未満、さらに好ましくは、30 mPa.s未満の粘性を有している。この発明においては、特に、調合物中の他の成分に関わらず、多糖類がほんの僅かな増粘作用を有していることが重要である。調合物中の活性多糖類の増粘作用は20未満、好ましくは、10 mPa.s未満、たとえば、3 mPa.sである。生成物の粘性は、したがって、主として多糖類よりも生成物中の成分によって左右される。

【0020】

粘性は、キャリーメッド (Carri-med) によって、20°Cにおいて毎秒100の剪断率

で測定される。

乾燥生成物の場合には、上記の粘性限界は生成物の再形成(reconstitution)の後に適用する。

したがって、一般的には、多糖類のタイプ（構造及び分子量）及びその濃度は効果と粘性との最適の組み合わせが達成されるように選択される。分子の大きさだけでなく、枝分かれの程度や添加量(loading)の程度も活性、粘性及び／又は発酵挙動を左右する。

【0021】

この発明による多糖類は高分子量物質、アレルゲン及び微生物が腸壁の密着結合を通して自由移動することを防止する。この場合において、高分子量物質とは、通常の条件下では密着結合を通過できない物質であって、毒性やアレルギー作用を発揮すると考えられるものと解釈される。これらの物質は、一般に、4,000ドルトン(Dalton)を越える分子サイズを有している。抗原、免疫系を活性化させる物質は、一般に、ペプチドである。これらは配糖体加水分解(glycosidated)されているものもないものもあり、10,000ドルトンを越える分子量を有するものが多い。アレルゲンはアレルギー反応を増幅する抗原であり、通常、免疫グロブリンEによって媒介(mediated)される。

【0022】

この場合において、微生物とは、特に、腸管内に発生する微生物と解釈される。したがって、たとえば、ある条件下では、小腸内での微生物の成長が可能であり、その結果として、密着結合が広範囲にわたってそれらの微生物に暴露される。

【0023】

この発明の別の特徴によれば、これら僅かに負に帯電された不可消化性の多糖類を含有する食品すなわち調製物が提案されている。これらの食品として可能なものは、

- 完全食品、
- 補助食品、
- 健康増進調製物、及び

ーチューブフィード(tube feeds)である。

【0024】

この発明による調合物はアレルギー、アレルギー反応、敗血症及び炎症プロセス、たとえば、情動的及び物理的ストレスに起因するもの、虚血、手術中又は手術後、癌患者の放射線治療及び／又は化学療法後、及び炎症性腸疾患の場合における再灌流損傷(reperfusion damage)、下痢及びアレルギーなどの防止又は治療に使用可能である。

【0025】

上記の完全食品及び補助食品は、特に、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患及びクローン病などの炎症性の腸疾患の治療又は防止のために使用可能である。このような食品及び補助食品に添加可能な他の特別な成分は成長ホルモン、グルタミン、n-3 LCPUFA及びマクロ及びミクロの成分の必須成分である。

【0026】

さらに、この発明による食品は手術前及び手術後に使用可能である。特に、虚血及び腸への再灌流損傷は手術中に起こることが多く、その結果、密着結合が開く。この発明による多糖類が手術前及び手術後に腸内へ導入されることによって、制御されていない傍細胞性の移動を防止することができる。これらの多糖類の投与は化学療法後にも有用である。

【0027】

下痢の場合には、多くの病理的形態変化(patho-morphological changes)も起こり、これには密着結合に対する透過性の向上を伴う。これらの変化は旅行者下痢の場合にも起こり得るし、抗生物質による治療後の下痢及び食中毒に起因する下痢の後にも起こり得る。この発明による完全食品及び補助食品はこの透過性向上の副作用(adverse consequences)を中和するのに使用できる。

【0028】

密着結合は、物理的性質(たとえば、耐久スポーツ)及び情動的性質に起因するストレスがかかったときにも開放され、その結果、細菌の移動が発生する。これを発生させる情動的ストレスの例は豚を屠殺場へ搬送するときにかかるストレスである。その結果として、肉の汚染が発生することがある。別の例は子豚の離

乳時におこるストレスである。多糖類はストレスの作用前、作用中及び作用後に投与可能である。

【0029】

この発明による多糖類の助けを借りれば、牛乳又はグルテンに対するアレルギーのような食物アレルギーを有する患者に適した調製物を調製することが可能である。アレルギーへの暴露の結果としての透過性の増大を防止することができる。これらの調製物は前記のアレルゲンがその中に存在しないように調製される。

【0030】

本発明は添付の図面を参照して、以下の実施例に基づいて説明される。

実施例

I. 活性化化合物の調製方法

実施例 1.

20 gの僅かに加水分解されたグアーガムが300 mlのジメチルホルムアミドに溶解される。50 gのピリジン三酸化硫黄この溶液に添加され、その後、温度が80から140°Cで6時間維持される。ジメチルホルムアミドが減圧下で除去され、その後、生成物が300 mlの水に溶解される。200 mlのジクロロメタンで3回洗浄の後、水相が膜分離され、凍結乾燥される。

【0031】

実施例 2.

2.3リットルの水に1.1 kgのデキストラン(147 kD)を溶解させ、17.4 gの NH_4Cl 及び4.8 gの KCN を添加することによって、カルボキシデキストランが得られる。55°Cで40時間攪拌された後、7 mlの HCOOH が添加され、さらに、 N_2 ガスが3時間にわたって強制的に通される。7 mlの HCOOH がさらに添加された後に、凍結乾燥処理され、それによって、乾燥状態のシアノデキストランが生成される。1.1 kgのシアノデキストランが2リットルの水に溶解され、その後、14.6 gの Na_2CO_3 が添加される。 N_2 ガスを強制的に挿通させながら60°Cで136時間攪拌された後、凍結乾燥され、所望のカルボキシデキストランが得られる。

【0032】

実施例 3.

100 gのデキストラン(147 kD)を500 mlの水に溶解させ、40 gのNaOH及び12 gのクロロ酢酸をこの溶液に添加することによって、147,000ドルトンの分子量を有するカルボキシメチルデキストランが得られる。その混合物が60°Cで2時間攪拌された後、その混合物の5/6が処理される。エタノールによって水から3回にわたって沈殿させた後、生成物が水に溶解され、膜分離され、凍結乾燥される。

【0033】

実施例 4.

20 gの僅かに加水分解されたグアーガムを20 gのNaH₂PO₄及び30 gのNa₂HPO₄といっしょに500 mlの水に溶解させることによって、グアーのリン酸塩が得られる。これによって、Ts<0.1のリン酸化(phosphorylated)されたグアーが得られる。その後、これは60°Cで乾燥され、その後、140°Cで2時間維持される。さらに、これは膜分離され、乾燥される。

【0034】

11. 生成物の例

活性コンポーネントがカルボキシデキストランであるような種々のタイプの生成物の組成物の例が以下に示されている。この発明に従えば、この出願に記載されている他の多糖類もそれらの混合物も使用可能である。

種々のタイプの生成物が完全な腸内食品であり、患者自身によって摂取されるか、又はチューブフィードとして使用される。生成物は液状又は溶解後直ちに使用できる粉末状のいずれかの形態が可能である。活性コンポーネントは別の食品（たとえば、パン）の成分、又はバー、ヨーグルトなどの乳製品、サシェットの形態の粉末等の補助食品の成分として使用することも可能である。

【0035】

実施例 5.

手術前又は手術後の使用のための液状のインスタント(read-to-feed)完全食品。この生成物の100 ml当たりの組成は以下のとおりである。

タンパク質：	7.0 g
--------	-------

脂肪： 4.0 g

炭水化物： 21 g

実施例 2 によるカルボキシデキストラン： 0.2 g

生成物 100 ml に対して、一日当たりの標準許容量 (=RDA) の 1/15 の量のミネラルが添加される。若干多めの量、すなわち、2/15 RDA の微量元素及びビタミンが添加される。生成物は患者による必要消費量が 1,500 ml となるように調製される。

【0036】

実施例 6.

炎症性腸疾患に罹患している人に対してチューブで投与するための完全食品。この生成物は 100 ml 当たり以下の成分を含有している。

カゼインベースのタンパク質： 7.0 g

植物油、及び 10% の魚油、及び 20% の MCT ベースの脂肪；リノレン酸の含有率 20% 及び α -リノレン酸含有率 4.5%

通常形態の微量元素、ビタミン及びミネラル Na, K, Ca, Mg, P, Zn, Fe, Mn, Cu, ビタミン B1, B2, ナイアシン, A, D, K, B6, B12, パントテン酸、葉酸との既混合物

実施例 2 によるカルボキシデキストラン： 0.6 g

【0037】

実施例 7.

食品不耐性すなわちアレルギー疾患の患者のための補助食品。豆乳ベースのヨーグルト。このヨーグルトは 100 ml 当たり以下の成分を含有している。

4.0 g のタンパク質、3.9 g の脂肪、12.3 g の炭水化物及び 0.1 RDA のビタミン及び微量元素。

Na=80、K=135、Cl=125、Ca=50、P=50、Mg=20 mg

実施例 2 によるカルボキシデキストラン： 0.5 g

【0038】

実施例 8.

競技者用のエネルギー飲料。

この液体は100 ml 当たり以下の成分を含有している。

炭水化物：	7.0 g
ブドウ糖：	0.2 g
果糖：	1.8 g
ラクトース：	0.4 g
ショ糖：	1.7 g
多糖類：	2.5 g
有機酸：	0.4 g

ミネラル：

Na：	37 mg
K：	17 mg
Cl：	58 mg
Ca：	8 mg
Mg：	1 mg
ビタミンC：	15 mg
実施例2によるカルボキシデキストラン：	0.1 g

【0039】

実施例9.

豚又は子豚の飼料用の既混合物。

A／90%のトウモロコシ粉と10%の150 kDのカルボキシデキストランとから成る既混合物。

B／ビタミン、微量元素及びミネラルの適当な既混合物と実施例2において調製された10%のカルボキシデキストランとから成る既混合物。

既混合物A、B又はそれらの混合物は豚の飼料の調製に使用可能である。これらは、豚が移送される場合、又は豚舎内の別の場所に移されなくてはならない場合、又は抵抗力が低下している期間がある場合に使用される特別な飼料となり得る。

これらの既混合物は離乳後に使用する子豚の飼料にも使用できる。その場合、既に知られている子豚の飼料用の既混合物といっしょに使用してもよいし、それ

らの代わりに使用してもよい。

【0040】

111. 腸の密着結合を通じた移動に対する効果

使用された多糖類の効果を測定するためにセットアップされたモデルが使用された。

ラットが麻酔状態におかれる。その後、胃壁が切開され、回腸の部分が結紮される。腸の組織が除去され、それから筋肉層が剥離される。このようにして得られた試料は、その後、2区画の間にわたって引き伸ばされ、それに対して、酸素添加溶液が流される(図1)。試料は、密着結合が開放(100%の透過率)させるために、バッファ(対照すなわち零値)又はバッファ内のカルバコールで処理され、又はバッファ内のカルバコールと所定濃度の多糖類との組み合わせで処理された。透過性の測定として、試料に対するHRP(わさび大根ペルオキシダーゼ)の移動が周知の方法によって測定される。

【0041】

図2に示されるように、カルボキシデキストランはカルバコールの結果として腸の透過性の上昇を低下させる。これは対応分子量の天然デキストランとは対照的である。

十二指腸の吸引生検が微絨毛封入体病(microvillus inclusion disease)に罹患している二人の子供から採取された。ウッシングチャンバ(Ussing chamber)内においてこれらの試料が示したHRPに対する透過性は標準値の4倍にも達していた。4.2 gの70 kDのポリオキシデキストランがウッシングチャンバ内の管腔の区画(luminal compartment)へ添加された後には、透過性は通常値まで低減された。傍細胞空間又は密着結合において、HRPは電子顕微鏡によってさらに検出されることはなかった。

【図面の簡単な説明】

【図1】

この実施例で使用されるウッシングチャンバを示す図である。

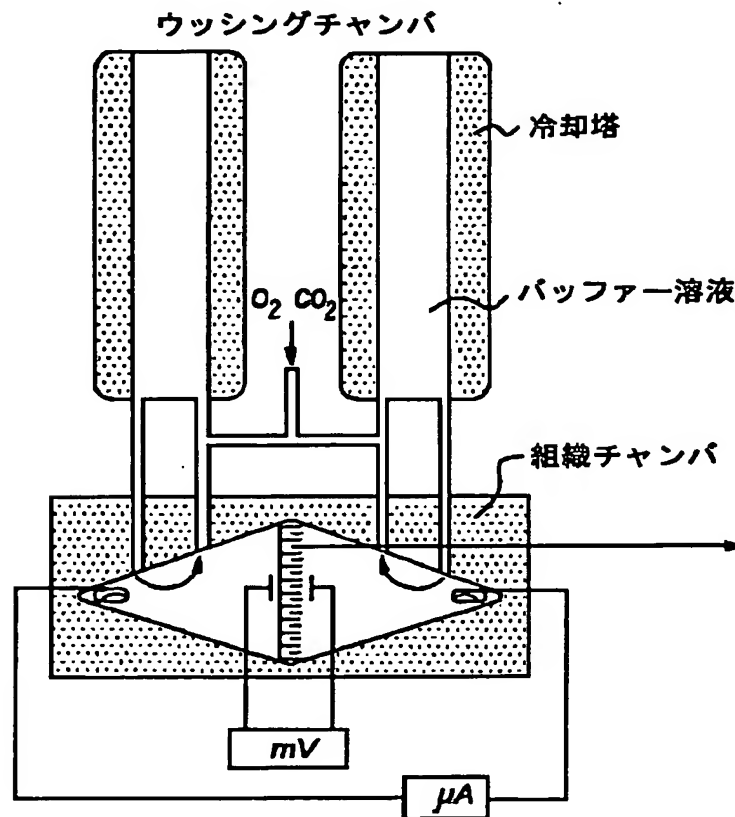
【図2】

この発明の効果を実証するグラフである。

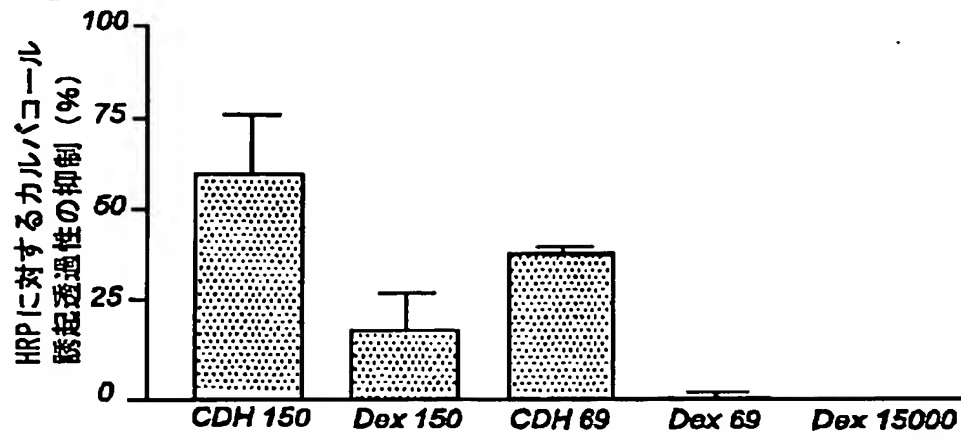
【図 3】

この実施例で使用するテストのセットアップを示す図である。

【図 1】



【図 2】



【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成13年5月23日(2001. 5. 23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 不可消化性多糖類を含有する栄養調合物であって、多糖類は5.5から8のpHにおいて負に帯電されている基を含有し、その負に帯電された基の量が3から10,000の糖単位当たり1の割合であり、多糖類は8 kDから40,000 kDの分子量を有し、さらに、キャリーメッドによって、20°Cにおいて毎秒100の剪断率で測定されたその調合物の多糖類に起因する粘性の上昇が20 mPa・s未満であるような栄養調合物。

【請求項2】 多糖類は10から10,000の糖単位当たり負に帯電された基を1の割合で含有している請求項1に記載の栄養調合物。

【請求項3】 負に帯電された基がカルボキシル、硫酸塩又はリン酸塩であり、好ましくは、カルボキシル基である請求項1又は2に記載の栄養調合物。

【請求項4】 多糖類はデキストラン、僅かに加水分解された中性のガラクトマンナン、中性のグルコマンナン又はアラビノキシランに酸基を導入することによって得られる前記請求項のいずれか一項に記載の栄養調合物。

【請求項5】 多糖類は20 kDから2,000 kDの分子量を有するとともに10から10,000の糖単位当たりカルボキシル基を1の割合で含有するカルボキシデキストランである前記請求項のいずれか一項に記載の栄養調合物。

【請求項6】 多糖類は腸内におけるこれら多糖類の濃度が0.1から20 g/l、好ましくは、0.5から10 g/l、最も好ましくは、1から6 g/lとなるような量で調合物内に存在している前記請求項のいずれか一項に記載の栄養調合物。

【請求項7】 完全食品の形態を有している前記請求項のいずれか一項に記載の栄養調合物。

【請求項 8】 補助食品の形態を有している前記請求項のいずれか一項に記載の栄養調合物。

【請求項 9】 腸壁を通じての高分子量物質、アレルゲン及び微生物の吸収の低減に使用するための前記請求項のいずれか一項に記載の栄養調合物。

【請求項 10】 腸の密着結合を通じての高分子量物質、アレルゲン及び微生物の移動の低減に使用するための請求項 1 から請求項 8 のいずれか一項に記載の栄養調合物。

【請求項 11】 アレルギー、アレルギー反応、敗血症及び炎症プロセス、たとえば、情動的及び物理的ストレスに起因するもの、虚血、手術中又は手術後、癌患者の放射線治療及び／又は化学療法後、及び炎症性腸疾患の場合における再灌流損傷、下痢及びアレルギーなどの防止又は治療に使用するための請求項 1 から請求項 8 のいずれか一項に記載の栄養調合物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
PCT/NL 00/00187

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 A23L1/308 A61K31/715 A23L1/054 A23L1/0526		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 A23L A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
NPI Data, PAJ, EPO-Internal, FSTA, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 616 570 A (LANGE III LOUIS G ET AL) 1 April 1997 (1997-04-01) column 6, line 16 - column 9, line 11	1-8
A	US 5 260 279 A (GREENBERG NORMAN A) 9 November 1993 (1993-11-09) column 2, line 13 - line 66	1-8
A	US 2 813 797 A (H.A. TOULMIN) 19 November 1957 (1957-11-19) cited in the application column 1, line 67 - column 2, line 38	1-8
A	EP 0 153 013 A (FISONS PLC) 28 August 1985 (1985-08-28) page 2, line 15 - page 7, line 22 --- -/-	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 June 2000		12.07.00
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 report, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Vuillamy, V

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992

(21)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

to International Application No.
PCT/NL 00/00187

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 648 495 A (HERCULES INC) 19 April 1995 (1995-04-19) page 6, line 51 -page 7, line 27	1-8

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/NL 00/00187**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-4 6-11
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/IL 00 00187

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-4 6-11

1) Present claims 11-4, 6-11 relate to a product defined by reference to a desirable characteristic or property, namely:

'the rise in the viscosity of the composition caused by the polysaccharides is less than 20 mPa.s'

The description teaches (cf. p.6, 1.8-10) that 'not only molecular size, but also degree of branching and degree of loading determine activity, viscosity and/or fermentation behaviour'.

The claims cover all products having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such products. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the products prepared in examples 1-9 and closely related homologous products.

2) Present claims 1-4, 6-11 relate to an extremely large number of possible products. Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the products claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the products prepared in examples 1-9 and closely related homologous products.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Serial Application No.

PCT/NL 00/00187

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5616570 A	01-04-1997	NONE	
US 5260279 A	09-11-1993	AT 120930 T	15-04-1995
		AU 651626 B	28-07-1994
		AU 8603491 A	30-04-1992
		CA 2053933 A	25-04-1992
		DE 69108846 D	18-05-1995
		DE 69108846 T	12-10-1995
		DK 483070 T	17-07-1995
		EP 0483070 A	29-04-1992
		ES 2073154 T	01-08-1995
		JP 4282316 A	07-10-1992
US 2813797 A	19-11-1957	NONE	
EP 0153013 A	28-08-1985	AT 56148 T	15-09-1990
		AU 571641 B	21-04-1988
		AU 3819385 A	08-08-1985
		DE 3579471 D	11-10-1990
		DK 39685 A	02-08-1985
		JP 60188403 A	25-09-1985
EP 0648495 A	19-04-1995	AT 188380 T	15-01-2000
		AU 675542 B	06-02-1997
		AU 6750294 A	27-01-1995
		BR 9402851 A	13-06-1995
		CA 2128160 A	17-01-1995
		CN 1104890 A	12-07-1995
		CZ 9401702 A	18-10-1995
		DE 69422465 D	10-02-2000
		DE 69422465 T	15-06-2000
		ES 2140482 T	01-03-2000
		FI 943296 A	17-01-1995
		HU 75240 A	28-05-1997
		JP 7090002 A	04-04-1995
		MX 9405307 A	31-01-1995
		NO 942620 A	17-01-1995
		NZ 260933 A	26-07-1996
		PL 304319 A	23-01-1995

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テームード (参考)
A 6 1 P	1/12	A 6 1 P	9/10
	9/10		25/00
	25/00		29/00
	29/00		31/00
	31/00		31/04
	31/04		37/00
	37/00		37/08
	37/08		39/00
	39/00	A 2 3 L	1/04
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72) 発明者	ティンマーマンス, ヨハネス ウィルヘルムス オランダ NL-6714 GE エデ, ショーネンブルク 188		
(72) 発明者	ファン デル モイレ, ヤン オランダ NL-8252 GS ドロンテン, デ リピッツァナー 33		
(72) 発明者	キリアーン, アマンダ ヨハネ オランダ NL-6706 AS ヴァーゲニンゲン, ハムイエスヴェーク 89		

(26)

Fターム(参考) 2B150 AA01 AA10 AB10 DC14 DD42
DD47 DD57 DD58
4B018 LB02 LB04 LB07 LB08 LB10
MD35 MD36 MD37 ME01 ME07
ME11 ME14
4B041 LC10 LD01 LH07 LH08 LH11
LH16
4C086 AA01 AA02 EA20 EA24 EA25
EA26 MA01 MA04 MA52 NA06
NA07 NA14 ZA01 ZA36 ZA66
ZA73 ZB11 ZB13 ZB35 ZC37